

2)特許協力条約に基づいて公開された国際出

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 1 月 29 日 (29.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/009553 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 213/64, 213/69
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009316
- (22) 国際出願日: 2003 年 7 月 23 日 (23.07.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-214098 2002 年 7 月 23 日 (23.07.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社クラレ (KURARAY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒710-8622 岡山県 倉敷市 酒津 1 6 2 1 番地 Okayama (JP). エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都 文京区 小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小役丸 健一 (KOYAKUMARU, Kenichi) [JP/JP]; 〒710-0801 岡山県 倉敷市 酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式会社クラレ内 Okayama (JP). 松尾 佳美 (MATSUO, Yoshimi)

[JP/JP]; 〒710-0801 岡山県 倉敷市 酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式会社クラレ内 Okayama (JP). 佐竹 廣一 (SATAKE, Youichi) [JP/JP]; 〒710-0801 岡山県 倉敷市 酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式会社クラレ内 Okayama (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区 伏見町 四丁目 2 番 1 4 号 藤村 大和生命ビル Osaka (JP).

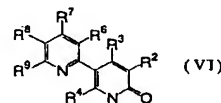
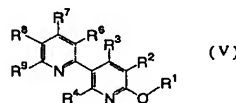
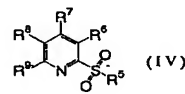
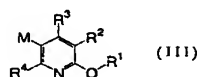
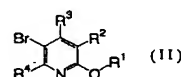
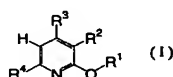
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 5-(2'-PYRIDYL)-2-PYRIDONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体の製造方法



(57) Abstract: A process by which a 5-(2'-pyridyl)-2-pyridone derivative can be industrially advantageously produced. The process, which is for producing a 5-(2'-pyridyl)-2-pyridone derivative represented by the general formula (VI), is characterized by reacting a pyridine derivative represented by the general formula (I) with a brominating agent to obtain a 5-bromopyridine derivative represented by the general formula (II), reacting the 5-bromopyridine derivative with a metallizing agent to obtain an organometallic compound represented by the general formula (III), reacting the organometallic compound with a 2-sulfonypyridine derivative represented by the general formula (IV) to obtain a 6-alkoxy-3,2'-bipyridine derivative represented by the general formula (V), and hydrolyzing the 6-alkoxy-3,2'-bipyridine derivative. (I) (II) (III) (IV) (V) (VI) (In the formulae, the symbols are the same as defined in the description.)

[続葉有]

WO 2004/009553 A1

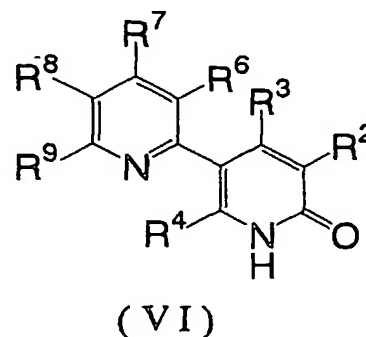
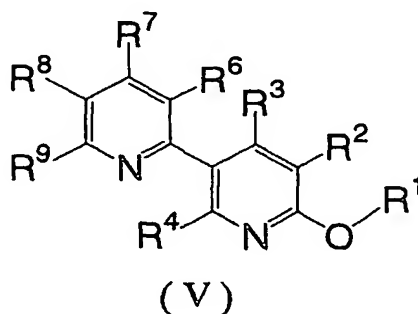
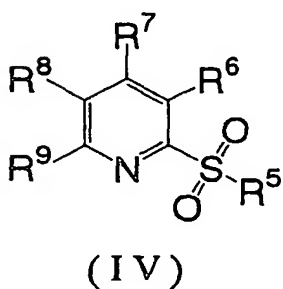
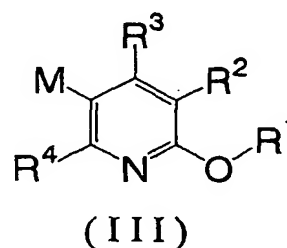
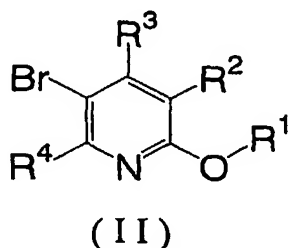
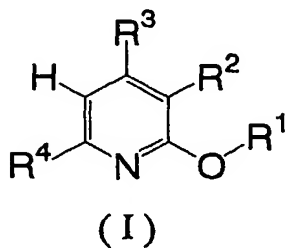
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類：  
— 国際調査報告書

(57) 要約:

本発明は、5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体を工業的に有利に製造し得る方法を提供する。本発明は、一般式 (I) で示されるピリジン誘導体を臭素化剤と反応させることにより一般式 (II) で示される 5-ブロモピリジン誘導体を得、得られた該 5-ブロモピリジン誘導体を金属化剤と反応させることにより一般式 (III) で示される有機金属化合物を得、得られた該有機金属化合物を一般式 (IV) で示される 2-スルホニルピリジン誘導体と反応させることにより一般式 (V) で示される 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体を得、得られた該 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式 (VI) で示される 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体の製造方法に関する。



(上記式中、各記号は明細書中で定義したとおりである。)

## 明細書

## 5 - (2' - ピリジル) - 2 - ピリドン誘導体の製造方法

## 技術分野

本発明は 5 - (2' - ピリジル) - 2 - ピリドン誘導体の製造方法に  
5 関する。本発明により得られる 5 - (2' - ピリジル) - 2 - ピリドン  
誘導体は、神経性疾患治療薬の中間体として有用である (WO 01 - 9  
6308 公報参照)。

## 背景技術

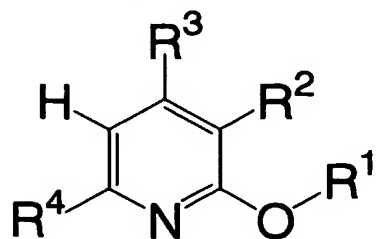
従来、6 位に酸素官能基を有する 3, 2' - ビピリジン誘導体を製造  
10 する方法として、(1) 5 位がホウ素原子、スズ原子などで置換された  
2 - アルコキシピリジン誘導体と 2 - ハロゲン化ピリジン誘導体をパラ  
ジウム触媒の存在下に反応させる方法 (WO 2001 - 81310 公報  
、米国特許第 5, 693, 611 号明細書参照)、(2) 2 位がホウ素  
原子、スズ原子などで置換されたピリジン誘導体と 5 - ハロゲン化 2 -  
15 アルコキシピリジンをパラジウム触媒の存在下に反応させる方法 (WO  
2001 - 96308 公報、WO 2001 - 27112 公報参照) が知  
られている。

上記の方法 (1) および (2) は、いずれも高価でかつ廃液面で問題  
のあるパラジウム触媒を使用しており、高コスト化が避けられず、工業  
20 的に採用できる方法ではない。

## 発明の開示

本発明の目的は、5 - (2' - ピリジル) - 2 - ピリドン誘導体を工  
業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

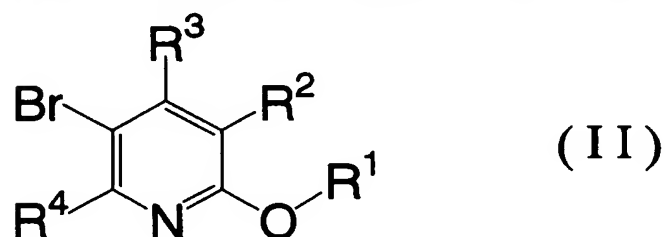
本発明は、[1]一般式 (I)



(I)

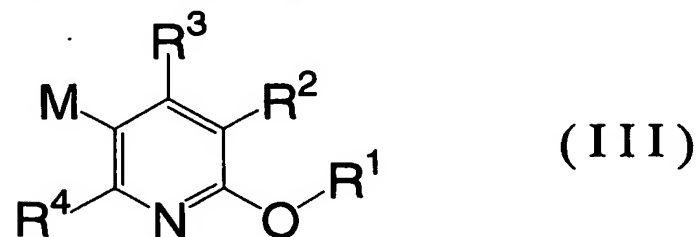
(式中、 $R^1$  は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシル基または置換基を有していてもよいアリールオキシ基を表し、または  $R^2$  と  $R^3$  はそれらが結合する炭素原子と一緒になって置換基を有していてもよい環を形成していてもよい。)

で示されるピリジン誘導体〔以下、これをピリジン誘導体 (I) と略称する〕を臭素化剤と反応させることにより一般式 (II)



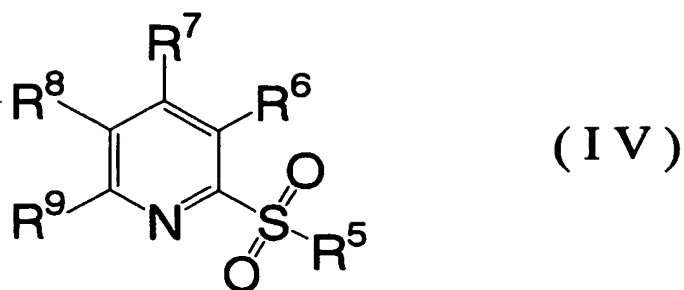
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は上記定義のとおりである。)

で示される 5-ブロモピリジン誘導体〔以下、これを 5-ブロモピリジン誘導体 (II) と略称する〕を得、得られた 5-ブロモピリジン誘導体 (II) を金属化剤と反応させることにより一般式 (III)



(式中、M は周期表 1 族または 2 族に属する金属原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は上記定義のとおりである。)

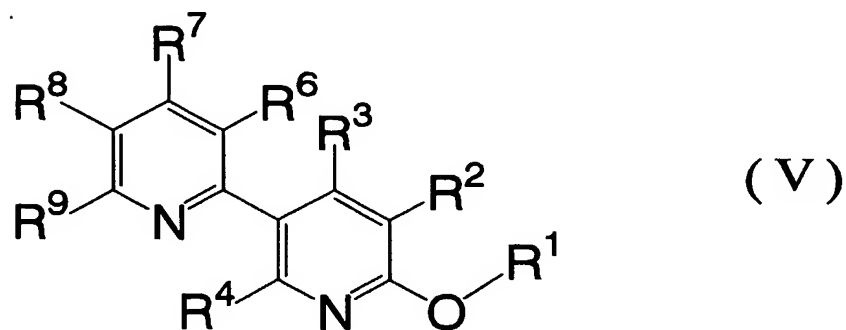
で示される有機金属化合物〔以下、これを有機金属化合物 (III) と略称する〕を得、得られた有機金属化合物 (III) を一般式 (IV)



(式中、 $R^5$  は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、または、 $R^6$  と  $R^7$ 、 $R^7$  と  $R^8$  および  $R^8$  と  $R^9$  は、それぞれそれらが結合する炭素原子と一緒になって置換基を有していてもよい環を形成していてもよい。)

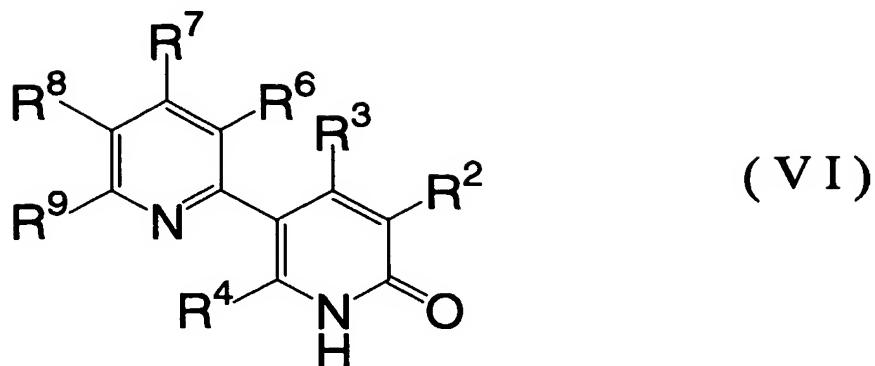
で示される 2-スルホニルピリジン誘導体〔以下、これを 2-スルホニルピリジン誘導体 (IV) と略称する〕と反応させることにより一般式

(V)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は上記定義のとおりである。)

で示される 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体〔以下、これを 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体 (V) と略称する〕を得、得られた 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体 (V) を加水分解することを特徴とする一般式 (VI)



(VI)

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は上記定義のとおりである。)

で示される 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体〔以下、これを 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体 (VI) と略称する〕の製造方法、

〔2〕有機金属化合物が、一般式 (III) において M がリチウム原子またはマグネシウム原子を表す化合物である上記〔1〕に記載の製造方法、  
〔3〕一般式 (VI) において  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  が水素原子である上記〔1〕または〔2〕に記載の製造方法、に関する。

本発明の好適な実施形態において、有機金属化合物 (III) として、一般式 (III) において M がリチウム原子またはマグネシウム原子を表す化合物が使用される。

#### 発明の詳細な説明

上記の一般式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  がそれぞれ表すアルキル基、ならびに  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ表すアルコキシル基が有するアルキル基は、直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよく、その炭素数は 1～12 であるものが好ましい。アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル

基などが挙げられる。また、 $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^6$  と  $R^7$ 、 $R^7$  と  $R^8$  および  $R^8$  と  $R^9$  が、それぞれそれらが結合する炭素原子と一緒に形成していてもよい環としては、特に限定されないが、例えば脂肪族炭化水素である環などが挙げられ、環の炭素数は 4 ～ 10 であるものが好ましい。かかる環としては、例えばシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロデカン環などが挙げられる。

上記のアルキル基および環は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、フェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基などの炭素数が 4 ～ 15 であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を環構造に任意に含んでもよい、好ましくは環員数が 5 ～ 14 であるアリール基；ビニル基、1-メチルビニル基などの例えば炭素数 2 ～ 3 であるアルケニル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が 1 ～ 12 であるアルコキシ基；フェノキシ基、クロロフェノキシ基、プロモフェノキシ基、ニトロフェノキシ基、ナフチルオキシ基、アントラセニルオキシ基、ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基などの炭素数が 4 ～ 15 であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を環構造に任意に含んでもよい、好ましくは環員数が 5 ～ 14 であるアリールオキシ基などが挙げられる。

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ表す置換基を有していてもよいアルコキシ基の代表例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキ

シ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基などが挙げられる。

5  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  がそれぞれ表すアリール基、ならびに  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ表すアリールオキシ基が有するアリール基は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を環構造に任意に含んでもよく、その炭素数は4～15であるものが好ましい。その環員数は5～14が好ましい。アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、  
10 ピリジル基、フリル基、チエニル基などが挙げられる。

上記のアリール基は置換基を有していてもよい。置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12であるアルキル基；フェニル基、トリル基、  
15 メトキシフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基などの炭素数が4～15であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を環構造に任意に含んでもよい、好ましくは環員数が5～14であるアリール基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、  
20 ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12であるアルコキシ基；フェノキシ基、クロロフェノキシ基、プロモフェノキシ基、ニトロフェノキシ基、ナフチルオキシ基、アントラセニルオキシ基、  
25 ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基などの



炭素数が 4 ～ 15 であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を環構造に任意に含んでもよい、好ましくは環員数が 5 ～ 14 であるアリールオキシ基などが挙げられる。

5  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  がそれぞれ表すアリールオキシ基の代表例としては、フェノキシ基、クロロフェノキシ基、ブロモフェノキシ基、ニトロフェノキシ基、ナフチルオキシ基、ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基などが挙げられる。

まず、ピリジン誘導体 (I) を臭素化剤と反応させる工程について説明する。

10 臭素化剤としては、例えば臭素、臭素・ピリジン錯体、ジメチルジブロモヒダントインなどが挙げられ、臭素が特に好ましい。臭素化剤の使用量は、ピリジン誘導体 (I) に対して 0.1 ～ 10 モル当量の範囲であるのが好ましく、0.5 ～ 3 モル当量の範囲であるのがより好ましい。

15 反応は、 $-20^{\circ}\text{C}$  ～  $100^{\circ}\text{C}$  の範囲で行うのが好ましく、 $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$  の範囲で行うのがより好ましい。反応時間は通常 0.1 ～ 40 時間の範囲であり、好ましくは 0.5 ～ 20 時間の範囲である。

20 反応は、例えば、溶媒中で塩基存在下、ピリジン誘導体 (I) と臭素化剤とを接触させて行うことができる。溶媒としては、反応に影響を与えない限り特に制限されないが、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどのエステル；アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル；ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素；酢酸、プロピオン酸などの有機カルボン酸などが挙げられ、  
25 溶媒は単独で、または 2 種以上を組合わせて使用することができる。溶媒の使用量は、ピリジン誘導体 (I) に対して、通常 0.5 ～ 50 重量倍の範囲であり、好ましくは 1 ～ 20 重量倍の範囲である。

反応は塩基の存在下で行うことができる。塩基としては、例えば、水

酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基；酢酸リチウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの有機カルボン酸アルカリ金属塩；ピリジン、ピコリン、ルチジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリオクチルアミンなどの3級アミンなどが挙げられる。これらのうち、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムが好ましく、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムが特に好ましい。塩基の使用量は、ピリジン誘導体（I）に対して、0.1～10モル当量の範囲であるのが好ましく、0.5～3モル当量の範囲であるのがより好ましい。

この工程で得られる5-ブロモピリジン誘導体（II）は、単離・精製した後に次の反応に用いることが好ましい。反応混合物からの5-ブロモピリジン誘導体（II）の単離・精製は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により行われる。例えば、反応混合物に残存する臭素化剤を亜硫酸ナトリウムなどを用いて分解するとともに、その系がアルカリ性になるまで該反応混合物を水酸化ナトリウムなどを用いて中和し、次いで、酢酸エチルなどの有機溶媒を加えて抽出し、抽出液を濃縮し、得られる粗生成物を蒸留、再結晶またはシリカゲルクロマトグラフィーなどにより精製する。

次に、5-ブロモピリジン誘導体（II）を金属化剤と反応させる工程および有機金属化合物（III）を2-スルホニルピリジン誘導体（IV）と反応させる工程について説明する。

金属化剤としては、例えば、メチルリチウム、n-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム化合物；エチルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド、t-ブチルマグネシウムクロリドなどのグリニヤール試薬；リチウム、マグネシウム、ナトリウムなどの金属が挙げられる。金属化剤の使用量は、5-ブロモピリジン誘導体（II）に対して0.1～10モル当量の範

囲であるのが好ましく、0.5～3モル当量の範囲であるのがより好ましい。

両工程における反応は、溶媒の存在下に行うのが好ましい。溶媒としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、メシチレンなどの芳香族炭化水素；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジグリムなどのエーテルなどが挙げられる。これらのうち、エーテルを使用するのが好ましく、特にテトラヒドロフランを使用するのが好ましい。溶媒は単独で、または2種以上を組合わせて使用することができる。

5-ブロモピリジン誘導体(II)と金属化剤との反応は、-100℃～100℃の範囲で行うのが好ましく、-80℃～80℃の範囲で行うのがより好ましい。反応時間は通常0.1～40時間の範囲であり、好ましくは0.5～20時間の範囲である。該反応における溶媒の使用量は、5-ブロモピリジン誘導体(II)に対して、通常0.5～50重量倍の範囲であり、好ましくは1～20重量倍の範囲である。

5-ブロモピリジン誘導体(II)を金属化剤と反応させる工程は、例えば、上記溶媒中で5-ブロモピリジン誘導体(II)と金属化剤とを接触させて行うことができる。

反応終了後、有機金属化合物(III)を含む反応混合物を次の反応工程で使用するすることができる。

有機金属化合物(III)の使用量は、2-スルホニルピリジン誘導体(IV)に対して0.1～10当量の範囲であるのが好ましく、0.5～3当量の範囲であるのがより好ましい。

有機金属化合物(III)と2-スルホニルピリジン誘導体(IV)との反応は、-100～100℃の範囲で行うのが好ましく、-80℃

～50℃の範囲で行うのがより好ましい。反応時間は通常0.1～40時間の範囲であり、好ましくは0.5～20時間の範囲である。該反応における溶媒の使用量は、2-スルホニルピリジン誘導体（IV）に対して、通常0.5～100重量倍の範囲であり、好ましくは1～20重量倍の範囲である。

反応操作としては、上記の有機金属化合物（III）を含む反応混合物に2-スルホニルピリジン誘導体（IV）を添加するか、または2-スルホニルピリジン誘導体（IV）の溶液中に上記の有機金属化合物（III）を含む反応混合物を添加する。添加する際に、2-スルホニルピリジン誘導体（IV）は上記の反応溶媒で希釈されていてもよい。希釈濃度は特に限定されないが、2-スルホニルピリジン誘導体（IV）が1～80重量%となる範囲であるのが好ましく、5～50重量%となる範囲であるのがより好ましい。添加速度は特に制限されないが、好ましい反応成績を発現できる温度に制御し得る速度であるのが好ましい。

この工程で得られる6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体（V）は、単離・精製を行わずに次の反応に用いることができる。例えば、反応混合物を水に加えた後、酢酸エチルなどの有機溶媒を加えて抽出し、抽出液を濃縮し、得られる粗生成物を次の反応工程に供する。

次に、6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体（V）を加水分解する工程について説明する。

加水分解反応は酸の存在下に行うのが好ましい。酸としては、その種類は特に限定されないが、例えば、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸類；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸などのスルホン酸類；酢酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸などのカルボン酸類；硫酸、硝酸などが挙げられる。酸の使用量は、6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体（V）に対して0.1～10モル当量の範囲であるのが好ましく、0.5～3モル当量の範囲であるのがより好

ましい。

反応は、水の存在下に行われる。水の使用量は、6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体(V)に対して0.5~100モル当量の範囲であるのが好ましく、1~50モル当量の範囲であるのがより好ましい。

反応は、0℃~120℃の範囲で行うのが好ましく、20~100℃の範囲で行うのがより好ましい。反応時間は通常0.1~40時間の範囲であり、好ましくは0.5~20時間の範囲である。

反応は、溶媒の存在下に行うことができる。溶媒としては、反応に影響を与えない限り特に制限されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、メシチレン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジグリムなどのエーテル；酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどのエステル；アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。溶媒は単独で、または2種以上を組合わせて使用することができる。溶媒の使用量は、6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体(V)に対して、通常0.5~50重量倍の範囲であり、好ましくは1~20重量倍の範囲である。

このようにして製造される5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体(VI)は、通常の有機化合物の単離・精製に用いられる方法により単離・精製することができる。例えば、反応混合液をメチルtert-ブチルエーテルなどで洗浄した後、水酸化ナトリウムなどでアルカリ性にし、次いで、再びメチルtert-ブチルエーテルなどで洗浄する。目的物が溶解している水溶液を中和し、酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出し、抽出液を濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルクロマト

グラフィー、再結晶などにより精製する。

原料であるピリジン誘導体 (I) は、例えば、工業的に入手が可能な 2-クロロピリジンをナトリウムメトキシドと反応させる方法 [ジャーナル オブ ザ アメリカン ケミカル ソサエティー (J o u r n a l o f t h e A m e r i c a n C h e m i c a l S o c i e t y)、46 巻、1466 頁 (1924 年) 参照] などにより容易に製造することができる。また、2-スルホニルピリジン誘導体 (IV) は、例えば、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物類とスルホニルシアニド類から容易に製造することができる (特開平 11-269147 号公報参照)。

#### 実施例

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

##### 実施例 1

##### 5-ブロモ-2-メトキシピリジンの合成

内容積 1000 L の反応器に、酢酸エチル (325 kg)、酢酸ナトリウム (58 kg、707 mol) および 2-メトキシピリジン (68.7 kg、630 mol) を仕込んだ。この溶液に、内温が 10℃ を超えないように保持しながら臭素 (122.3 kg、765 mol) を 6.5 時間かけて滴下した。滴下終了後、内温を 20℃ に上昇させて 5 時間反応させた。この時点での転化率は 73% であった。その後、内温を 50℃ に上昇させて 5 時間かけて反応を追い込んだ。この時点での転化率は 98% であった。反応混合物を冷却した後、該反応混合物に水 (70 kg) を加え、さらに内温が 5℃ を超えないように保持しながら、水酸化ナトリウム (46.1 kg) および亜硫酸ナトリウム (17 kg) を水 (200 kg) に溶かして得られた溶液を滴下した。反応混合物を静置して分液させ、水層の pH が 8 以上でかつ過酸化物が存在しないことを確認した後、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (40 kg) で

抽出し、抽出液と上記の有機層を合わせた後、減圧下に濃縮し、粗 5-  
ブロモ-2-メトキシピリジン (gross : 121.8 kg、net  
: 110.7 kg、収率 93%) を得た。この粗生成物を減圧下で蒸留  
精製し、下記の物性値を有する純度 99% 以上の 5-ブロモ-2-メト  
5 キシピリジン (101.8 kg、収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.90 (s, 3H)、  
6.65 (d, 1H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ )、7.62 (dd, 1H,  $J =$   
2.4 Hz, 8.8 Hz)、8.20 (d, 1H,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ )

## 実施例 2

### 10 6-メトキシ-3, 2'-ビピリジンの合成

内容積 1000 L の反応器に、テトラヒドロフラン (230 kg) を  
仕込み、 $-76^\circ\text{C}$  に冷却した後、 $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 (  
15 15.2 重量%、118 kg、278 mol) を仕込んだ。その溶液に  
、5-ブロモ-2-メトキシピリジン (47.0 kg、250 mol)  
15 をテトラヒドロフラン (71 kg) に溶かして得られた溶液を内温が  
 $-71^\circ\text{C}$  ~  $-75^\circ\text{C}$  の範囲で 3.5 時間かけて滴下した。滴下終了後、1  
時間攪拌した後にサンプリングし、5-ブロモ-2-メトキシピリジン  
が消失したことを確認した。得られた反応混合物に、2-ベンゼンスル  
ホニルピリジン (45.7 kg、209 mol) をテトラヒドロフラン  
20 (133 kg) に溶かして得られた溶液を内温が  $-71^\circ\text{C}$  ~  $-75^\circ\text{C}$  の  
範囲で 6.5 時間かけて滴下した。滴下終了後、 $-71^\circ\text{C}$  で 3 時間攪拌  
した後、イソプロパノール (32 kg) を加えて反応を停止させた。

得られた反応混合物を  $0^\circ\text{C}$  まで昇温した後、水 (216 kg) を仕込  
んだ抽出器に、抽出器の内温が  $20^\circ\text{C}$  を超えないように保持しながら反  
25 応混合物を移送した。移送終了後、30 分攪拌し、静置して有機層を分  
離した。水層を酢酸エチル (82 kg + 86 kg) で 2 回抽出した後、  
抽出液と上記の有機層を合せた後、減圧下で濃縮して粗生成物 (gross : 52.8 kg) を得た。粗生成物を定量したところ、下記の物性

値を有する 6-メトキシ-3, 2'-ビピリジン を 36.8 kg (収率 95%、2-ベンゼンスルホニルピリジン基準) 含有していた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.00 (s, 3H)、  
6.85 (d, 1H, J = 8.9 Hz)、7.20-7.24 (m, 1  
5 H)、7.66 (d, 1H, J = 7.9 Hz)、7.74 (dt, 1H  
, J = 2.0 Hz, 7.9 Hz)、8.25 (dd, 1H, J = 2.0  
Hz, 8.9 Hz)、8.66-8.68 (m, 1H)、8.74 (d  
, 1H, J = 2.0 Hz)

### 実施例 3

#### 10 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドンの合成

内容積 500 L の反応器に、実施例 2 で得られた粗 6-メトキシ-3, 2'-ビピリジン (55.0 kg、net: 42.6 kg)、35% 塩酸 (65 kg) および水 (110 kg) を仕込み、4 時間加熱還流させた。反応混合物を冷却した後、メチル-tert-ブチルエーテル (1  
15 16 kg × 4 回) を用いて水層を洗浄し、次いで、水酸化ナトリウム (35 kg) を水 (102 kg) に溶かして得られた溶液を内温を 25~35℃ に保持しながら加えて pH 12 とした後に、再びメチル-tert-ブチルエーテル (116 kg × 2 回) を用いて水層を洗浄した。35% 塩酸 (40 kg) を内温 25~40℃ に保持しながら加え、pH 7  
20 とした。この混合物を内容積 1000 L の反応器に移した後に、n-ブタノール (175 kg) を加え、さらに塩化ナトリウム (70 kg) を添加した。有機層を分離した後、再度 n-ブタノール (175 kg) で水層を抽出し、抽出液と有機層を合せて、反応器内の n-ブタノールの残量が 69 kg になるまで濃縮した。濃縮液に酢酸エチル (84 kg)  
25 を加えて、80℃ に加熱して溶解させた後、0℃ まで冷却して再結晶を行い、粗 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドンを得た (32.1 kg、net: 29.1 kg)。これを水 (224 kg) に加え、60℃ に加熱して溶解させた後、0℃ に冷却した。得られたスラリーをろ過し、



水（45 kg）で洗浄後、乾燥して5-（2'-ピリジル）-2-ピリドン（23.56 kg、収率60%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル（ $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：6.72（d, 1H,  $J=9.9\text{ Hz}$ ）、7.19（dd, 1H,  $J=4.9\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ ）、  
5、7.51（d, 1H,  $J=7.9\text{ Hz}$ ）、7.70-7.76（m, 1H）、8.15-8.23（m, 2H）、8.62（d, 1H,  $J=4.0\text{ Hz}$ ）、13.30（br s, 1H）

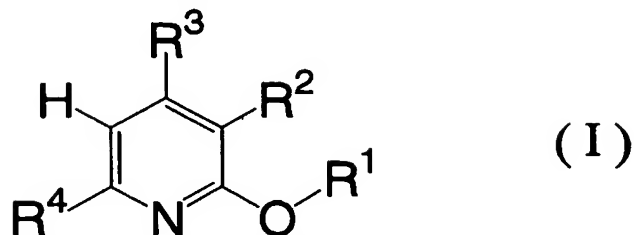
#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、5-（2'-ピリジル）-2-ピリドン誘導体（V  
10 I）を工業的に有利に製造することができる。

本出願は、日本で出願された特願2002-214098を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

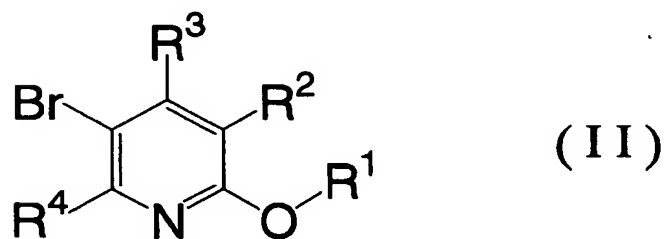
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



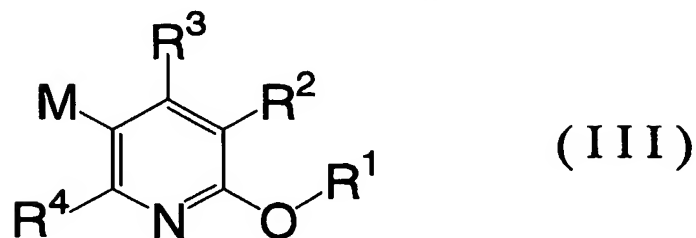
- (式中、 $R^1$  は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアリールオキシ基を表し、または、 $R^2$  と  $R^3$  はそれらが結合する炭素原子と一緒に置換基を有していてもよい環を形成していてもよい。)

で示されるピリジン誘導体を臭素化剤と反応させることにより一般式 (II)



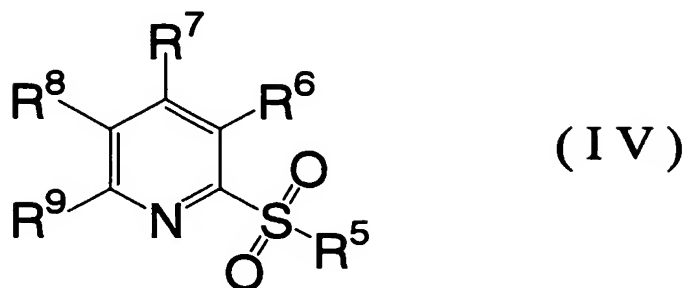
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は上記定義のとおりである。)

- で示される 5-ブロモピリジン誘導体を得、得られた該 5-ブロモピリジン誘導体を金属化剤と反応させることにより一般式 (III)



(式中、M は周期表 1 族または 2 族に属する金属原子を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は上記定義のとおりである。)

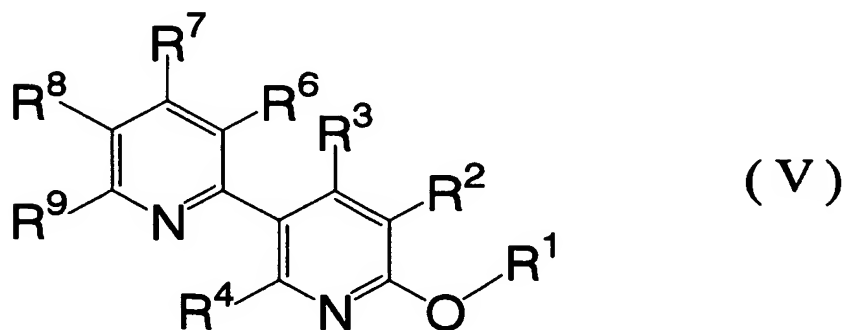
で示される有機金属化合物を得、得られた該有機金属化合物を一般式 (IV)



(式中、 $R^5$  は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を表し、または、 $R^6$  と  $R^7$ 、 $R^7$  と  $R^8$  および  $R^8$  と  $R^9$  は、それぞれそれらが結合する炭素原子と一緒になって置換基を有していてもよい環を形成していてもよい。)

10 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

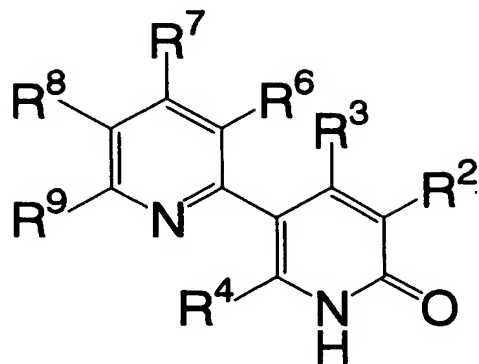
で示される 2-スルホニルピリジン誘導体と反応させることにより一般式 (V)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は上記定義のとおりである。)

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995

で示される 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体を得、得られた該 6-アルコキシ-3, 2'-ビピリジン誘導体を加水分解することを特徴とする一般式 (VI)



(VI)

(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は上記定義のとおりである。)

で示される 5-(2'-ピリジル)-2-ピリドン誘導体の製造方法。

5 2. 有機金属化合物が、一般式 (III) において M がリチウム原子またはマグネシウム原子を表す化合物である請求項 1 に記載の製造方法。

3. 一般式 (VI) において R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> が水素原子である請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/09316

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D213/64, 213/69				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D213/64, 213/69				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Y	WO 01/96308 A1 (EISAI CO., LTD.), 20 December, 2001 (20.12.01), All references; particularly, description, pages 51 to 62, 201 to 202 & GB 22483 D & NO 20025955 D & AU 6272301 A	1-3		
Y	US 6169184 B1 (BASF AG.), 02 January, 2001 (02.01.01), All references; particularly, columns 2 to 6; column 10, lines 30 to 45 & AU 4456497 A & TW 448158 B & DE 19636995 A & WO 98/11069 A1 & EP 931068 A & CN 1230181 A & HU 9904096 A & JP 13-500140 A	1-3		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td>           * Special categories of cited documents:            "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            "E" earlier document but published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td>           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone            "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art            "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 17 September, 2003 (17.09.03)		Date of mailing of the international search report 07 October, 2003 (07.10.03)		
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09316

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BONNET, V.; MONGIN, F.; TRE COURT, F.; QUEGUINER, G.; KNOCH EL, P., Synthesis of substituted pyridines, quinolines and diazines via palladium-catalized cross-coupling of aryl Grignard reagents., Tetrahedron, Vol.58, No.22, 20 May, 2002 (20.05.02), Vol.58, No.22, pages 4429 to 4438; Particularly, page 4429, right column, 5th line from the bottom to page 4430, right column, line 5; Scheme 2	1-3
A	JP 2000-80082 A (Kuraray Co., Ltd.), 21 March, 2000 (21.03.00), All references; particularly, Claims; Par. No. [0013] (Family: none)	1-3
A	HEIRTZLER, F.; NEUBURGER, M.; ZEHNDER, M.; CONSTABLE, E.C., Preparation and Characterization of Oligo(2,2-bipyridy) pyrazines, Liebigs Ann./Recueil, 1997, pages 297 to 301, all references; particularly, page 297, Scheme 1	1-3
A	WO 98/07700 A1 (BASF AG.), 26 February, 1998 (26.02.98), All references; particularly, description, pages 36 to 37 & AU 4118397 A & DE 19633746 A & EP 920415 A & JP 2000-517303 A	1-3
A	WAKABAYASHI, S.; TANAKA, T.; KUBO, J.; UENISHI, J.; OAE, S. A Cross-coupling Reaction of Methylsulfinylarene., Bull.Chem.Soc.Jon., 1989, Vol.62, No.12, pages 3848 to 3850 all references	1-3

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D213/64, 213/69

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D213/64, 213/69

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY(STN), CAPLUS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/96308 A1 (EISAI CO., LTD.) 2001.12.20 全文献、特に、明細書第51-62頁、第201-202頁などを 参照。 & GB 22483 D & NO 20025955 D & AU 6272301 A	1-3
Y	US 6169184 B1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2001.01.02 全文献、特に、第2-6欄、第10欄第30-45行などを参照。 & AU 4456497 A & TW 448158 B & DE 19636995 A & WO 98/11069 A1 & EP 931068 A & CN 1230181 A & HU 9904096 A & JP 13-500140 A	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.09.03

国際調査報告の発送日

07.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵



4P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	BONNET, V. ; MONGIN, F. ; TRECOURT, F. ; QUEGUINER, G. ; KNOCHÉL, P. Synthesis of substituted pyridines, quinolines and diazines via palladium-catalyzed cross-coupling of aryl Grignard reagents. Tetrahedron, Vol. 58, No. 22, 20 May 2002, Vol. 58, No. 22, p. 4429-4438 (特に、p. 4429右欄下から5行目からp. 4430右欄第5行およびスキ ーム2などを参照。)	1-3
A	JP 2000-80082 A (株式会社クラレ) 2000. 03. 21 全文献、特に、クレーム、および段落番号0013などを参照。 (ファミリーなし)	1-3
A	HEIRTZLER, F. ; NEUBURGER, M. ; ZEHNDER, M. ; CONSTABLE, E. C. Preparation and Characterization of Oligo(2,2-bipyridyl) pyrazines Liebigs Ann./Recueil, 1997, p. 297-301 全文献、特に、p. 297のScheme 1.などを参照。	1-3
A	WO 98/07700 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 1998. 02. 26 全文献、特に、明細書第36-37頁などを参照。 & AU 4118397 A & DE 19633746 A & EP 920415 A & JP 2000-517303 A	1-3
A	WAKABAYASHI, S. ; TANAKA, T. ; KUBO, J. ; UENISHI, J. ; OAE, S. A Cross-coupling Reaction of Methylsulfinylarene. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989, Vol. 62, No. 12, p. 3848-3850 全文献を参照。	1-3